



Gammopathie monoclonale de signification indéterminée et atteinte rénale

Marie-Louise Schelck, Myriam Vasbien, Michelle Pirotte et Hélène Fank

Intervenantes



Vasbien
Myriam
Médecin biologiste

Fank
Hélène
Néphrologue

Pirotte
Michelle
Hématologue

Schleck
Marie-Louise
Pharmacien biologiste

Cas clinique

Monsieur Salmon Kappa âgé de 57 ans

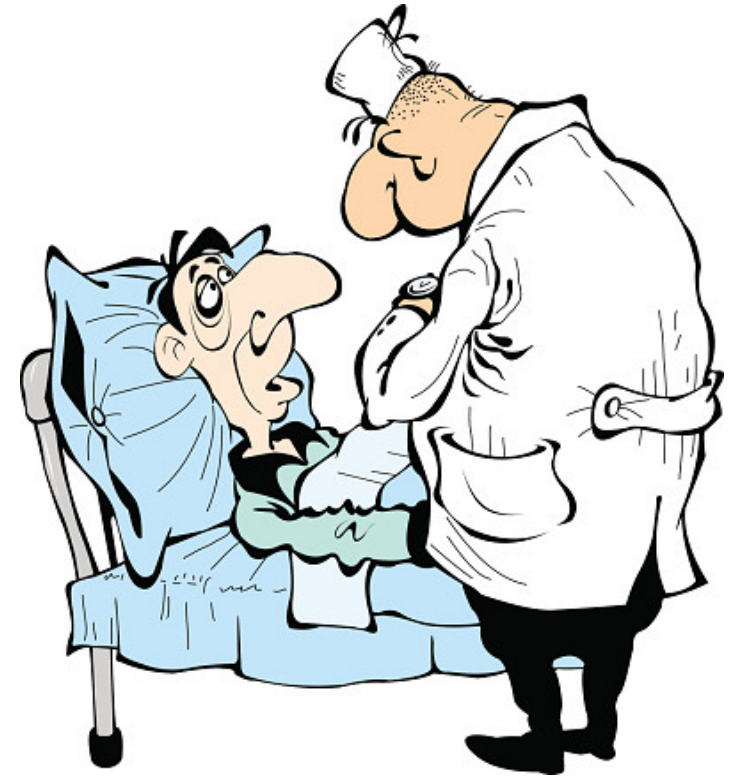
Antécédents médico-chirurgicaux :

— NSTEMI en 12/2013, diabète de type II, HTA, Dyslipidémie, Hypothyroïdie

Traitement :

— Asaflow 80 mg, bisoprolol 2,5 mg, glucophage 850mg 2x/j, Irbésartan 75mg

— L-thyroxine 100 µg, myrosor 10/10mg 1x par jour



Prise de sang trimestrielle en médecine générale :

— Hb 11.5 g/dL; Plq 160 000/L; PMN 3500/L

— Créat 1.54mg/dl (45 ml/min GFR) , Hb glyquée 9 %

— Protéines sériques 70 g/L, IgG 20 g/L, IgA 3,5g/L, IgM 3 g/L. EP: Pic IgG kappa 16 g/L; CLL kappa 108 mg/L, k/l 6.37

— TU: 3+ urinaire sans infection ou hématurie

1. Electrophorèse des protéines : généralités



1. Electrophorèse des protéines sériques (EPS)

But

Dosage des protéines isolées : ininterprétable

Examen de biologie médicale pour la séparation et l'analyse de l'ensemble des protéines sériques.

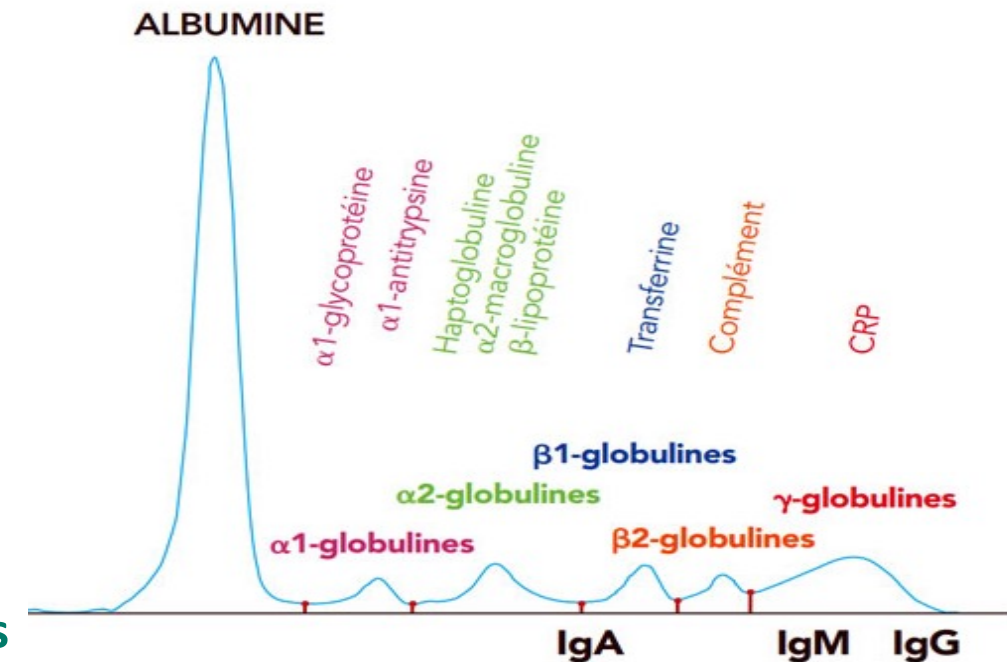
→ Etude simultanée et corrélée de quelques protéines permettant de dépister certains syndromes

- Inflammation
- Nutrition
- Carence et surcharge en fer,
- Hémolyse
- Fuite et insuffisance glomérulaire
- Insuffisance hépatocellulaire, Cholestase
- Fuite digestive

→ Dépistage et suivi d'une immunoglobulinopathie

→ Elle oriente vers les examens complémentaires nécessaires

- Immunofixation, dosages spécifiques des protéines, bilan hématologique, exploration rénale ou digestive.



1. Electrophorèse des protéines sériques (EPS)

Anomalies à l'EPS et leurs significations :

- **Diminution du taux d'albumine (hypoalbuminémie) :** Malnutrition, insuffisance hépatique, infection chronique, myélome, surcharge hydrique (hémodilution).
- **Hyper-alpha(2)-globulinémie et diminution de l'albumine :** État inflammatoire.
- **Fusion des fractions bêta et gamma :** Cirrhose.
- **Syndrome néphrotique :** Caractéristiques : hypoprotidémie, hyperprotéinurie, hypoalbuminémie, hyper-alpha-2, hypogammaglobulinémie.
- **Diminution des gammaglobulines (hypogammaglobulinémie <6 g/L) :**
 - Hypogammaglobulinémie du nourrisson (physiologique).
 - Dysfonctionnement du système immunitaire primaire ou secondaire.
 - Gammapathie à chaînes légères (recherche de Protéine de Bence Jones sur une collecte urinaire de 24 heures).
- **Augmentation des gammaglobulines (hypergammaglobulinémie) :**
 - **Polyclonale :** Pathologies infectieuses, auto-immunes (lupus, polyarthrite rhumatoïde), ou hépatiques.
 - **Monoclonale :** Gammapathies malignes (MM, MW), associées à une LLC ou à un lymphome, gammapathies sans signification clinique (MGUS).
 - **Oligoclonale :** Syndromes infectieux, pathologies virales (hépatites, HSV, VIH), auto-immunes, cancers, amylose, patients greffés.
- **Augmentation des bêta-globulines :** Carence en fer.

1. Electrophorèse des protéines sériques (EPS)

Indications pour la primo-prescription d'une EPS :

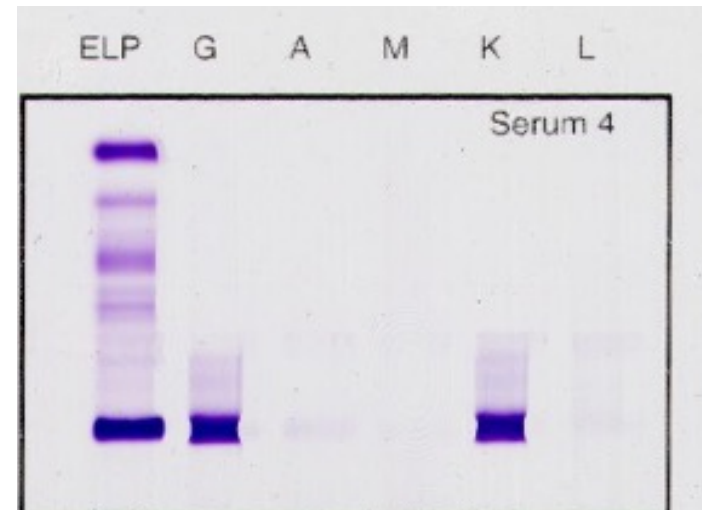
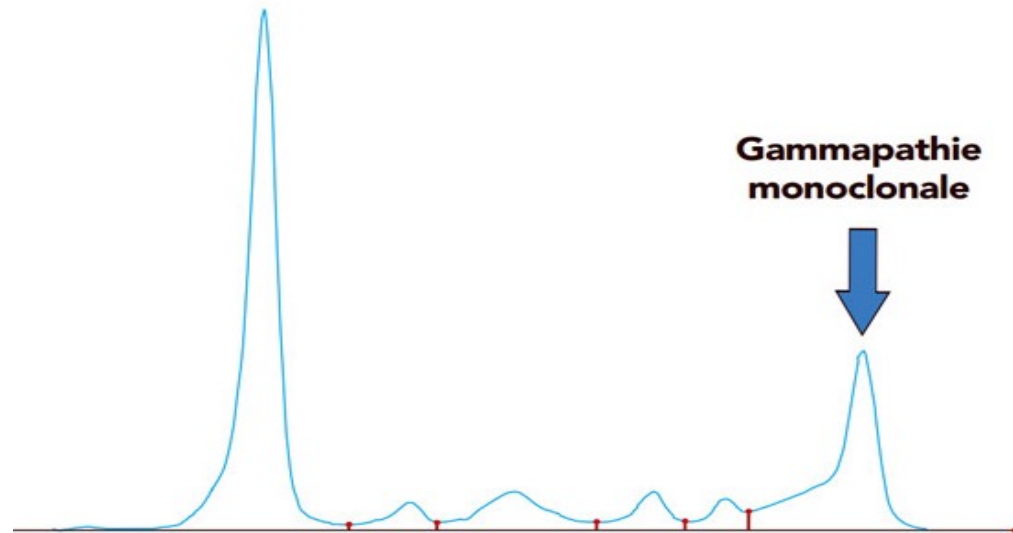
- Infections récurrentes des voies aériennes supérieures et pulmonaires.
- Douleurs osseuses non traumatiques sans anomalies radiologiques.
- Polyarthrite d'origine inexpliquée.
- Présence d'adénopathies et splénomégalie.
- Neuropathie périphérique inexpliquée.
- Pupura vasculaire.
- Thrombose inexpliquée.
- Anomalies de l'hémogramme sans cause évidente, en particulier anémie, lymphopénie isolée ou hyperlymphocytose.
- Élévation de la vitesse de sédimentation avec CRP normale (hors grossesse et en tenant compte de l'âge).
- Hypercalcémie (corrigée en fonction de l'albuminémie/protidémie).
- Insuffisance rénale récente (sans obstruction).
- Protéinurie significative (> 0,5 g/L).
- Certaines anomalies radiologiques osseuses, telles que fracture vertébrale suspecte, fracture pathologique, géodes.
- Syndrome d'hyperviscosité.

1. Electrophorèse des protéines sériques (EPS)

Conduite à tenir en cas d'anomalie de l'EPS évoquant une immunoglobuline monoclonale :

❖ **Par le biologiste médical :**

- Quantification du pic en mesurant l'aire sous la courbe.
- Caractérisation de l'immunoglobuline monoclonale par immunofixation (ou soustraction).
- Ces étapes sont essentielles pour orienter la recherche étiologique.



IgG kappa

1. Electrophorèse des protéines sériques (EPS)

Conduite à tenir en cas d'anomalie de l'EPS évoquant une immunoglobuline monoclonale :

❖ Par le prescripteur :

- **Question centrale** : Déterminer si l'immunoglobuline monoclonale est associée à une *hémopathie maligne* (risque de myélome pour IgG ou IgA, risque de maladie de Waldenström pour IgM).
- **Souvent (62 %)**, il s'agit d'une immunoglobuline monoclonale "de signification indéterminée" (**MGUS**), dont la prévalence augmente avec l'âge.
- La conduite à tenir est fondée sur la situation clinique du patient, le type d'Ig monoclonale et sa concentration.
- **Examens biologiques de première intention** :
 - Hémogramme
 - Une calcémie (corrigée selon albuminémie/protidémie) si IgA ou IgG, dosage des LDH si IgM
 - Une créatininémie
 - Protéinurie de 24 h avec électrophorèse/immunofixation urinaire
 - Dosage des **chaînes légères libres**
- L'indication de l'imagerie **n'est pas systématique**. Elle doit être discutée au cas par cas.

2. Gammapathie monoclonale : MGUS



2. MGUS

Définition :

- Protéine M sérique < 30 g/L
- Ratio chaînes légères impliquées/non impliquées <100
- Plasmocytes clonaux médullaires < 10%
- Pas d'atteinte organique ou tissulaire (**CRAB**)

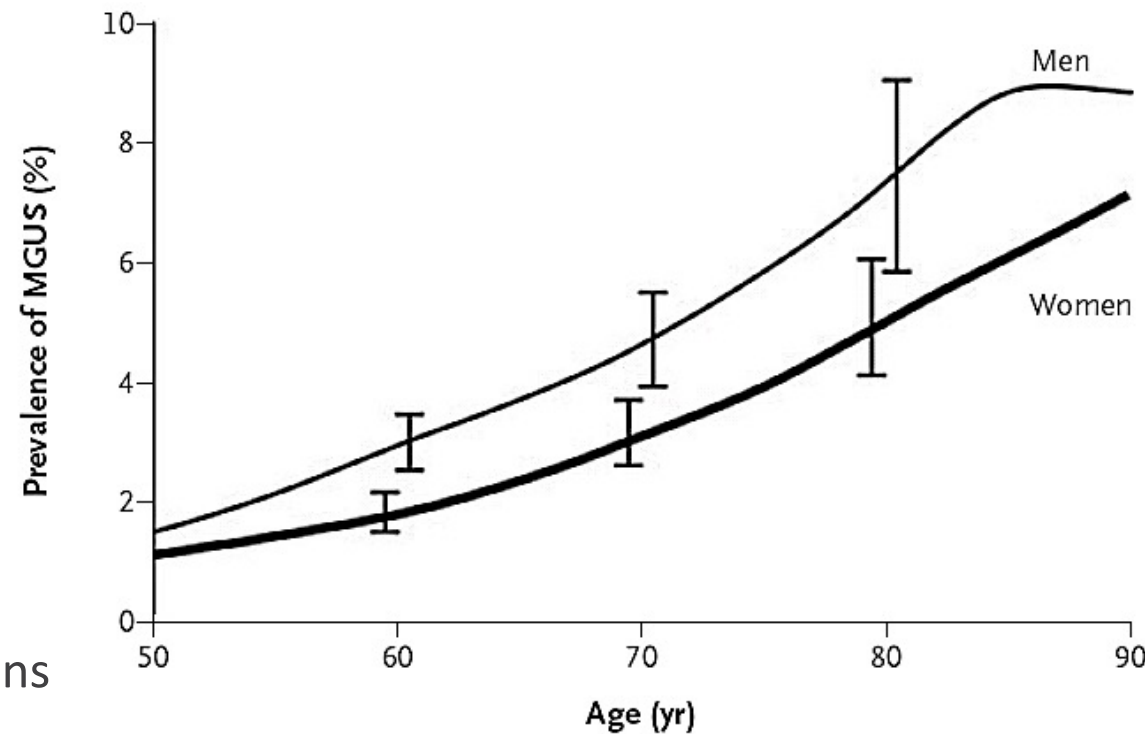
Prévalence : 3.4 % des plus de 50 ans et 7 % des plus de 80 ans

Risque de progression en hémopathie maligne 1 %/an selon :

- la **nature Ig** (IgG ou non)
- **pic M** (>15g/L)
- **FLC ratio** (normal ou non)

Autres facteurs de risque :

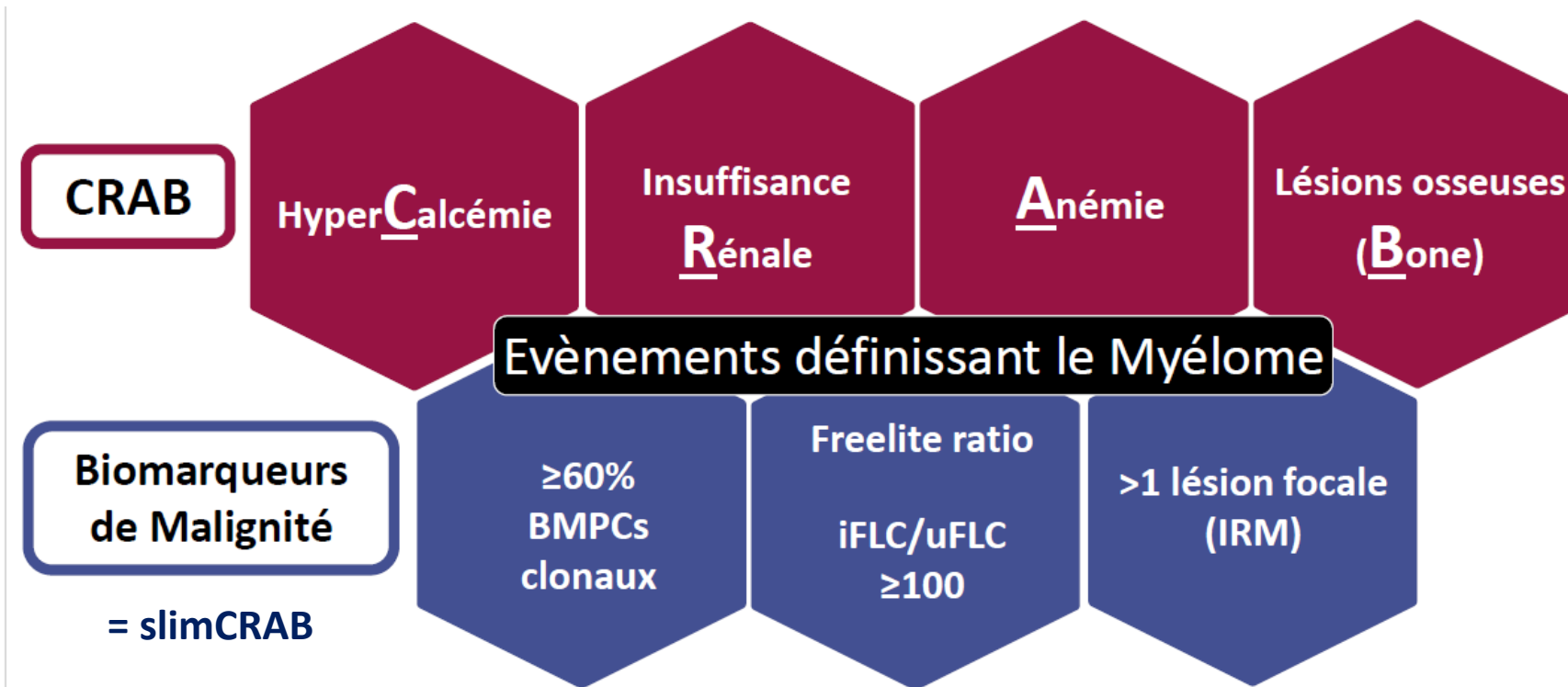
- FLC ratio <0.0125 ou >8 → 60 % de progression en 20 ans
- si les 2 autres Ig sont diminuées (immunoparésie)



Kyle et al, NEJM 354:1362, 2006

0 FR → 5 %/20 ans vs 3 FR → 58 %/20 ans

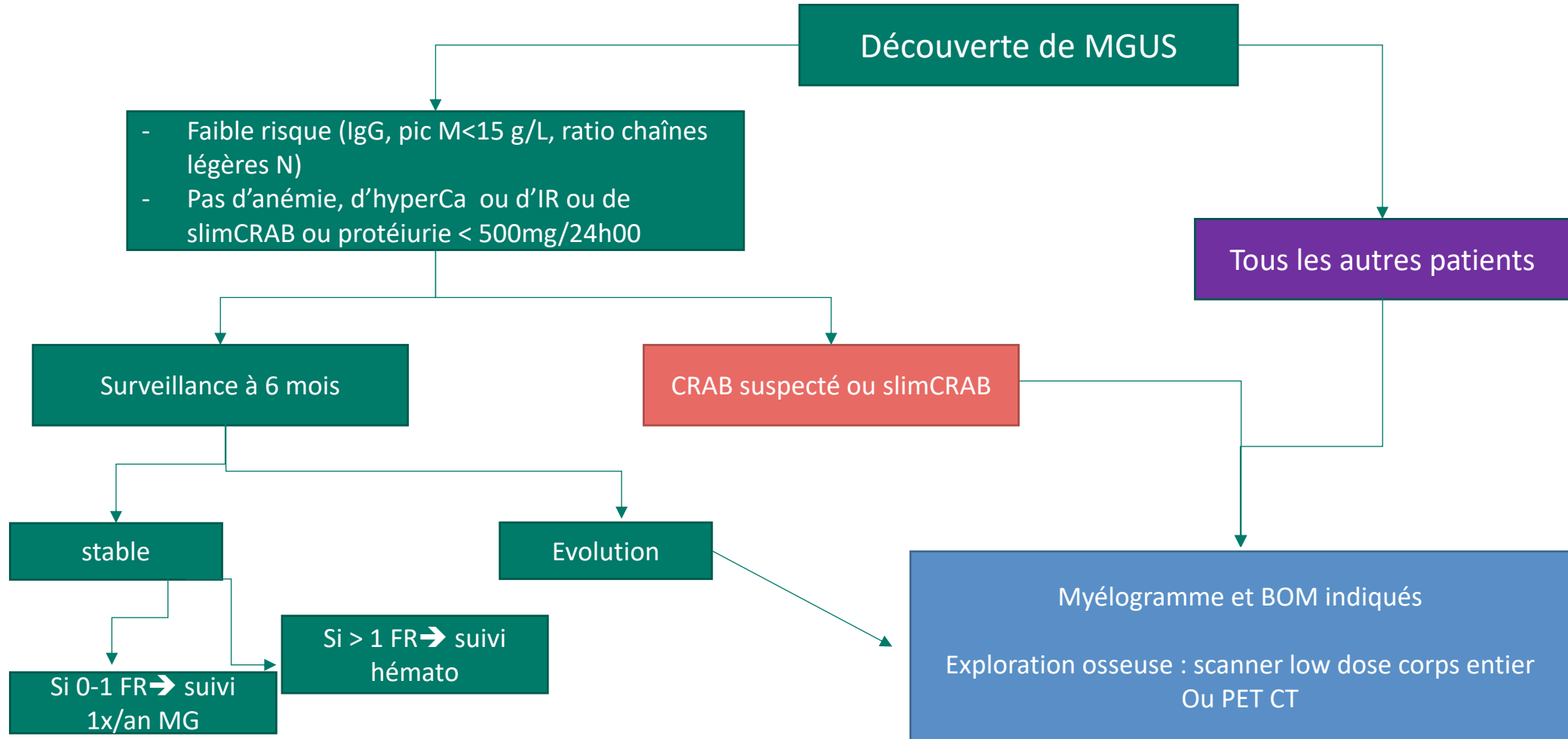
2. MGUS : exclure les signes CRAB et slimCRAB



Rajkumar Lancet Oncol 2014;15:e538-e548

Analyses biologiques : Calcémie, CBC, créat et clairance
+/- Myélogramme/immunophénotypage
+/- Imagerie...

2. MGUS : follow-up et indication des explorations dont myélogramme

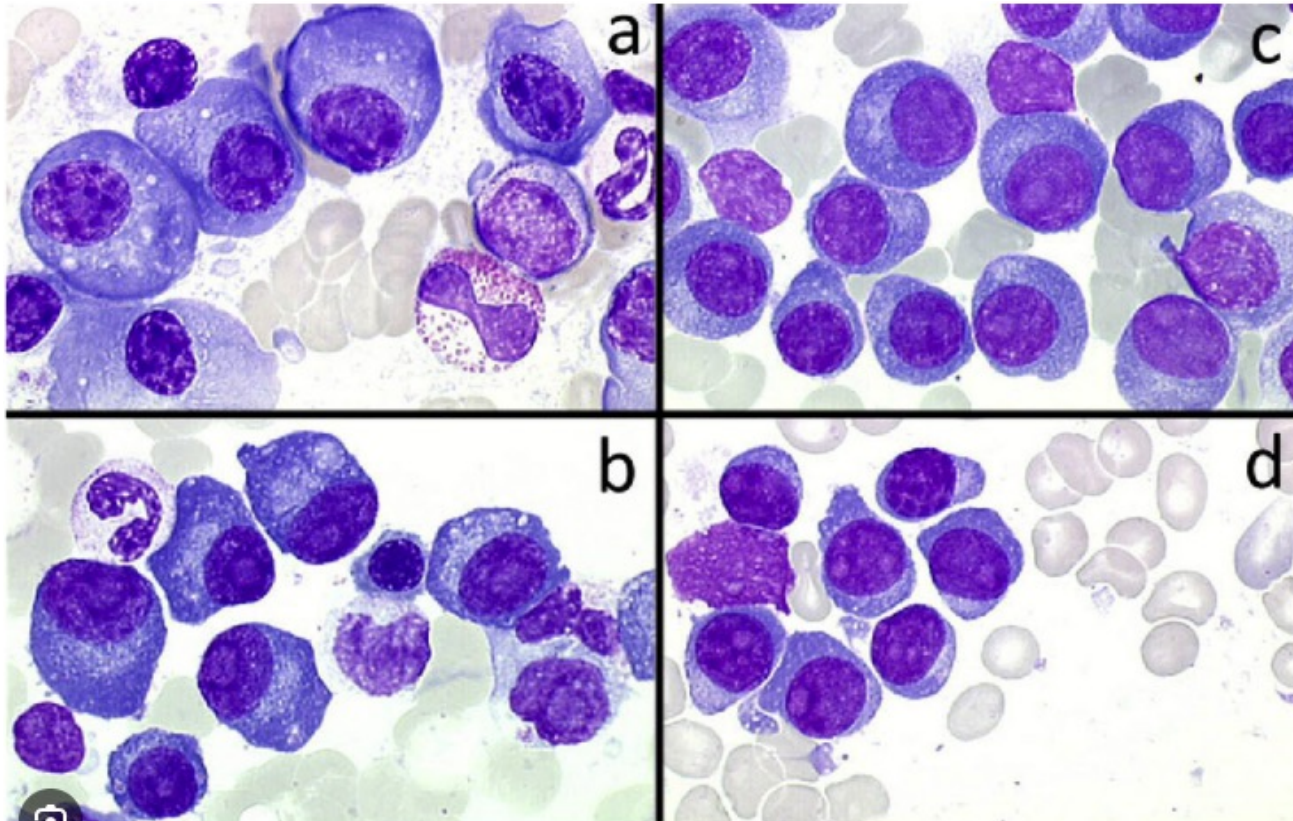


2. MGUS et le suivi en médecine générale

Quelle surveillance exercer chez le patient ne justifiant pas d'avis complémentaire ?

- En cas d'Ig monoclonale asymptomatique sans anomalie biologique :
 - EPS avec la même technique, dans le même laboratoire, dosage des chaînes légères libres sanguines 1x/an
 - Hémogramme, créatininémie, calcémie corrigée et LDH , dosage de la protéine sur échantillon avec recherche Bence Jones
 - Examen clinique en parallèle du bilan biologique
- **Contrôle à 6 mois puis suivi annuel sauf en cas de signes d'appel clinique.**
- La répétition de la caractérisation de l'Ig monoclonale est inutile au cours du suivi.
- En cas de **progression de plus de 25 % de la concentration du pic en g/L ou d'apparition de signes cliniques d'appel ou d'anomalie des examens biologiques de suivi**, adresser le patient pour avis complémentaire.

Myélogramme : infiltration plasmocytaire



Evaluation de la plasmocytose / seuil de 10%

Limite : infiltration plasmocytaire inhomogène
→ réaliser une biopsie ostéomédullaire

Combiné à l'immunophénotypage plasmocytaire

2. Diagnostic différentiel entre le MGUS, le myélome indolent et le myélome multiple

Caractéristiques cliniques	MGUS	Myélome multiple indolent	Myélome multiple symptomatique
Plasmocytes clonaux dans la moelle (%)	<10	≥ 10 <60 slimCRAB	Toute valeur
Protéine M sérique (g/L)	< 30	≥ 30	Toute valeur
Protéine M urinaire Bence Jones (mg/24h)	< 500	≥ 500	
Rapport CLI/CLNI	<100	<100 slimCRAB	Toute valeur
Atteintes d'organes	Non	Non	Présentes ou non

Cas clinique

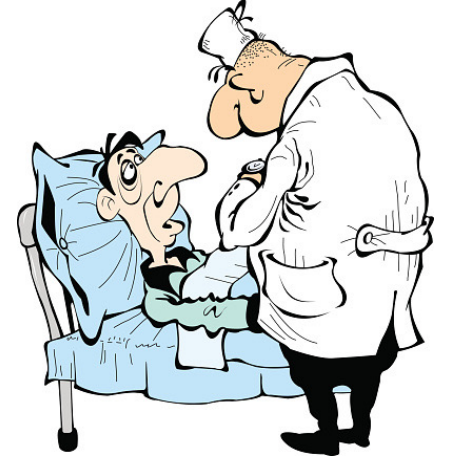
Monsieur Salmon Kappa

Hb 11.5 g/dL; Plq 160 000/L; PMN 3500/L;

Créat 1.54mg/dl (45 ml/min GFR) , Hb glyquée 9 %

Protéines sériques 70 g/L, IgG 20 g/L, IgA 3,5g/L, IgM 3 g/L. EP: Pic IgG kappa 16 g/L; CLL kappa 108 mg/L, k/l 6.37

TU: 3+ urinaire sans infection ou hématurie



❖ Que faites-vous ?

1- Je suis dans 6 mois par prise de sang et analyse urinaire

2- Je l'envoie de suite aux urgences

3- Je demande un avis hématologique

4- Je demande un avis néphrologique

Bilan hématologique : ponction de moelle : 7 % plasmocytes monoclonaux kappa, petCT normal

MGUS IgG kappa

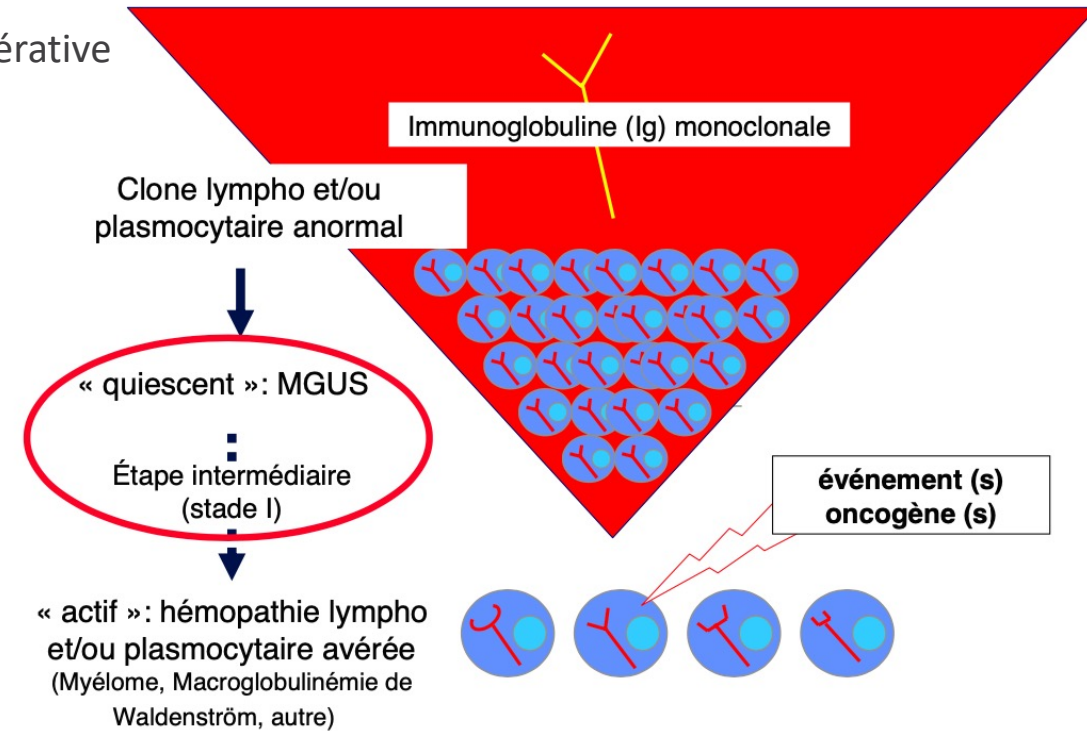
mais ... protéiurie 3g/l en 24h00 : bences jones+ et >40% albuminurie

3. Gammapathie monoclonale de signification rénale : MGRS



3. MGRS : définition

- **Néphropathie** survenant dans un contexte de **clone lymphocytaire ou plasmocytaire indolent**, de **faible malignité**
 - Donc PAS de critère de MM symptomatique ou de maladie lymphoproliférative
- **Toxicité rénale** induite par la sécrétion d'une **Ig monoclonale**
 - **Directe** (liée au dépôts)
 - **Indirecte** (activité auto-anticorps, activation complément, production de cytokines, ...)
- A différencier des atteintes rénales liées à une forte masse tumorale
Ex : néphropathie à cylindres myélomateux=cast néphopathy
- **Spectre de maladie large** avec atteintes variées (glomérulaire, tubulo-interstitielle,)



3. MGRS

❖ Quels tests biologiques dans la mise au point des MGRS ?

Dosage des chaînes légères libres sériques (Freelite)

Au diagnostic : augmente la sensibilité diagnostique (les MGRS peuvent présenter de faibles taux de protéine monoclonale circulante)

- Le dosage freelite permet de poser l'hypothèse d'atteinte rénale liée à un composant monoclonal (MGRS).
- Les informations obtenues sont confirmées grâce aux biopsies.
- Outil facile à mettre en oeuvre, non invasif et qui permet d'orienter rapidement le diagnostic devant une IR inexplicée.

Evaluation de la réponse :

- Suivi de l'évolution du rapport K/L et de la dFLC qui permet d'apprécier l'efficacité des traitements ainsi que les risques de rechute.
- Réponse hématologique : CR, VGPR, PR, SD ou progression.

3. MGRS

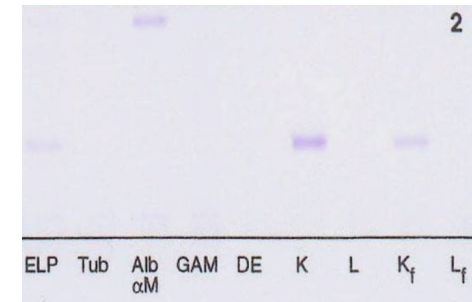
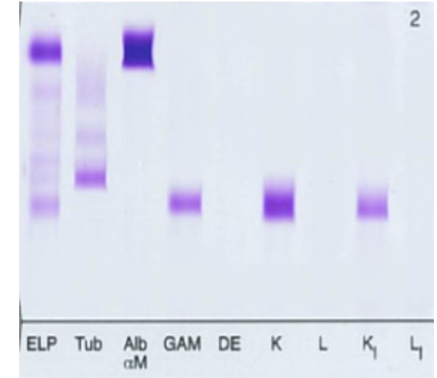
❖ Quels tests urinaires dans la mise au point des MGRS ?

Electrophorèse et immunofixation des protéines urinaires

- _ Investigation essentielle lors d'une découverte de gammopathie monoclonale et du suivi
- _ ➔ Protéine de BJ est un facteur de risque (en raison de leur néphrotoxicité).
- _ ➔ Nécessité de monitorer les patients pour détecter un dommage rénal précoce.

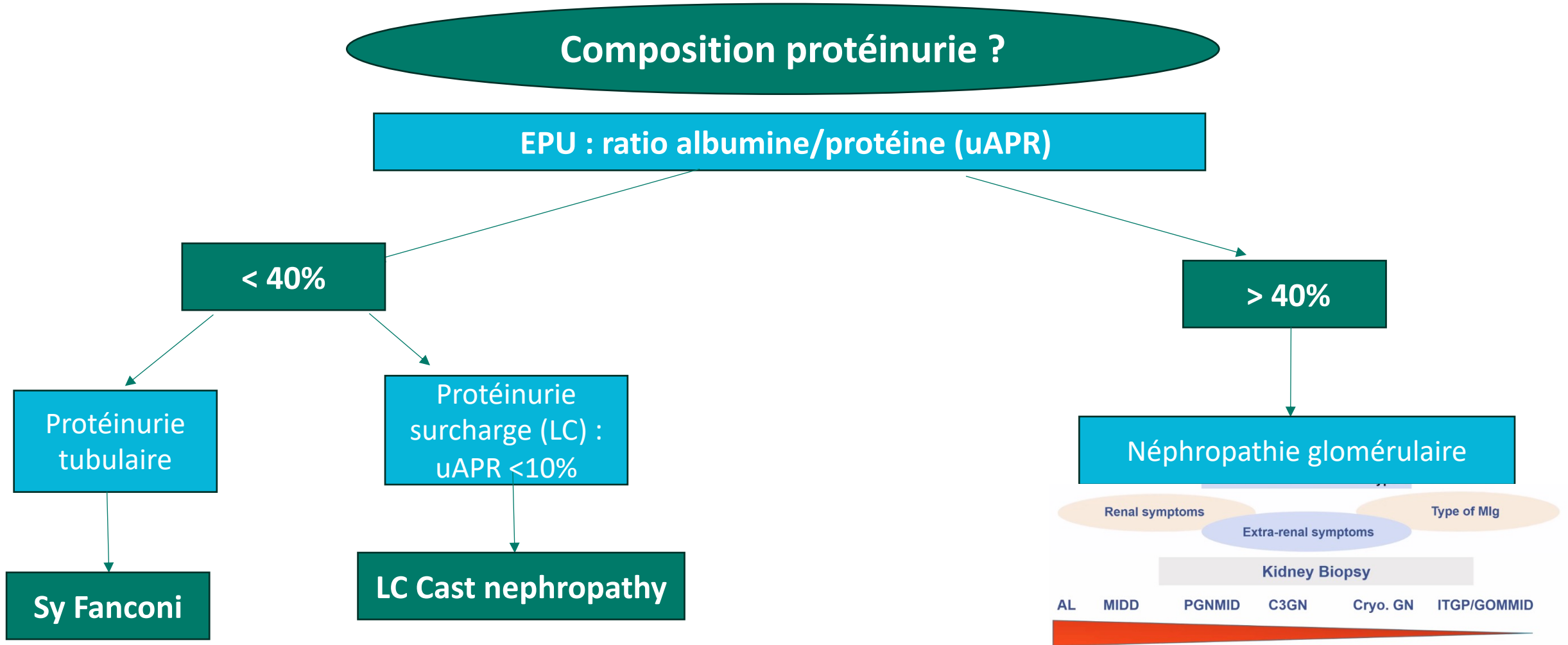
Immunofixation urinaire – recherche de BJ :

- Séparation des protéines classiques par électrophorèse + immunoprécipitation en gel par cinq antisérums : anti-Tub, anti-Alb, anti-GAM, K libres et liées, L libres et liées.
- Typage de la protéinurie.
- Technique qualitative pour identification des composants monoclonaux : Ig complètes et/ou chaînes légères libres = Protéine de BJ (+ quantification).
- Seuil de détection d'une chaîne légère libre est de 50 mg/L.
- La détection de chaînes légères libres urinaires est plus sensible que dans le sérum car l'urine est pauvre en protéines et toute anomalie est facile à identifier.



3. MGRS

Typage de la protéinurie et orientation diagnostique



3. MGRS

❖ Quand réaliser une biopsie rénale ?

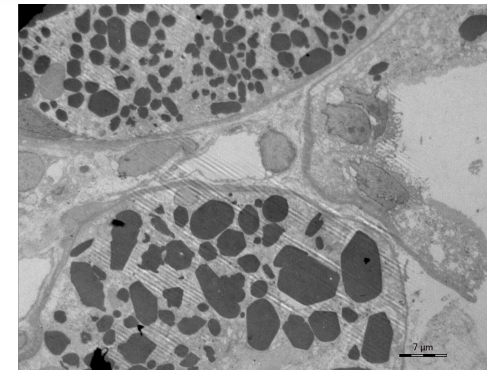
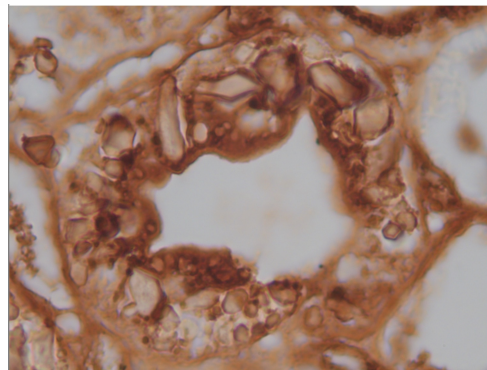
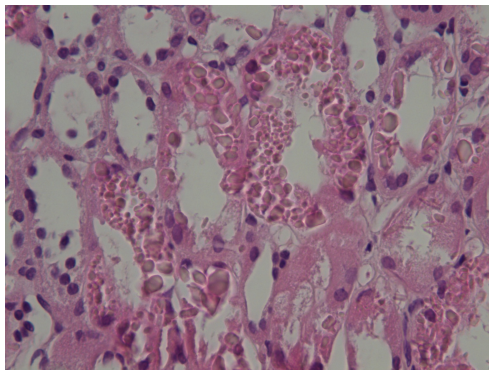
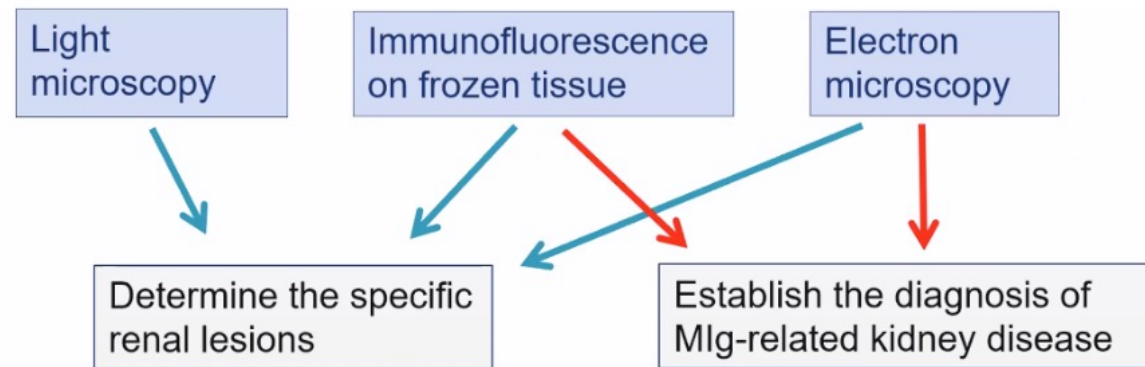
- **Prévalence de MGUS augmente avec l'âge**
 - 3.4% après 50 ans, 5.3% après 70 ans, 7.5% après 85 ans
- **Prévalence des lésions de MGRS chez patient avec MGUS : 40%**
 - Augmentation probabilité de MGRS si : protéinurie > 1.5 g/jour, hématurie, ration kappa/lambda anormal
- **Indications de biopsie rénale chez patient avec MGUS et maladie rénale**
 - Pas d'autre explication à la maladie rénale
 - Autre cause ou facteur de risque de MRC (diabète, HTA, ...) mais présentation / évolution atypique (augmentation inexplicquée de la protéinurie, diminution eGFR)
 - Manifestation extra-rénales suggestives
 - Age < 50 ans

*Fish R, et al. CJASN 2010; 5: 1977-80; Leung N, et al. Nat Rev Nephrol 2019; 15:45-59
Klomjit N, et al. JASN 2020; 31: 2400-11*

3. MGRS

❖ Biopsie rénale

- Nécessaire pour le diagnostic
- Sauf pour amyloidose AL diagnostiquée sur biopsie non-invasive (graisse abdominale, glande salivaire, ...)



3. MGRS

❖ Que faut-il retenir ?

- Condition hématologique indolente/prémaligne mais atteinte rénale non bénigne
- Diagnostic précoce indispensable (biopsie rénale) → pronostic rénal
- Recherche du clone B sous-jacent : Moelle osseuse → guide le traitement
- Pronostic rénal (et parfois vital) conditionné par la suppression rapide du clone sous-jacent par chimiothérapie adaptée
- Evaluation régulière de la réponse hématologique
- Stratégie thérapeutique doit prendre en compte
 - Sévérité de l'atteinte rénale : Stade MRC ? Projet de greffe rénale ?
 - Atteintes extra-rénales
- Importance des mesures symptomatiques (contrôle HTA, protéinurie, ...)

Cas clinique : Monsieur Salmon Kappa



Hb 11.5 g/dL; Plq 160 000/L; PMN 3500/L;

Créat 1.54mg/dl (45 ml/min GFR) , Hb glyquée 9 %

Protéines sériques 70 g/L, IgG 20 g/L, IgA 3,5g/L, IgM 3 g/L. EP: Pic IgG kappa 16 g/L; CLL kappa 108 mg/L, k/l 6.37

TU : 3+ urinaire sans infection ou hématurie

**Bilan hématologique : ponction de moelle : 7 % plasmocytes monoclonaux kappa, petCT normal
MGUS IgG kappa**

mais ... IR + protéiurie 3g/l en 24h00 : bences jones+ et >40% albuminuria

Bilan néphrologique : biopsie rénale indiquée : diabète vs MGRS ?

→ Biopsie rénale confirme une glomérulonéphrite à C3 liée à un clone plasmocytaire IgG kappa

4. Traitement du myélome multiple ou des atteintes rénales (MGRS)



4. Traitement du myélome multiple ou des atteintes rénales (MGRS)

Immunomodulateurs

Thalidomide
Lenalidomide
Pomalidomide

Inhibiteur du protéasome

Bortezomib
Ixazomib
Carfilzomib

Agents alkylant

Melphalan
Cyclophosphamide
Bendamustine

Anticorps monoclonaux

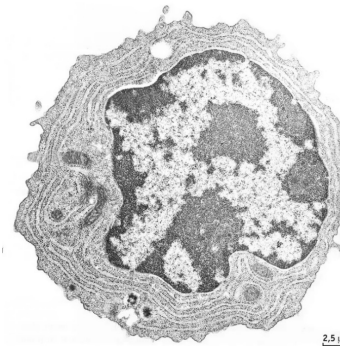
Daratumumab
Isatuximab
Belantamad mefodotin
Rituximab

Anticorps monoclonaux

Teclistamab
Talcquetamab
Elranatamab

BH-3 mimétiques

Venetoclax



**Traitement anti-plasmocytaire (90% des cas)
ou anti-lymphocytaire (10% des cas)**

4. Traitement du myélome multiple ou des atteintes rénales (MGRS)

Si MM associé > traité le MM

MGRS

Myélome mutiple

Clone plasmocytaire
(90%)

Clone lymphocytaire

Eligible à autogreffe
(<65-70a)

> 65-70 ans

Si atteinte peu sévère

Daratumumab seul

Rituximab (anti CD20)
seul

Velcade-
lenalidomide-
dexamethasone x4
+ autogreffe

Daratumumab-
lenalidomide-
dexamethasone
Jusqu'à
échapement

Si atteinte sévère ou absence de VGPR post C2

Daratumumab +
velcade + endoxan +
dexamethasone

Rituximab + dexta +
endoxan (+- velcade)

Consolidation par VRd +
maintenance par
lenalidomide seul 2 ans
Médiane PFS > 7-10 ans

Médiane PFS: > 5 ans!

Traitement court et réponse longue

Traitement long

Cas clinique

Quid de Monsieur Salmon Kappa ?



MGRS sur clone IgG kappa de type GNMP C3 liée à un clone plasmocytaire IgG kappa

GFR 45 ml/min

Protéiurie 3g/L

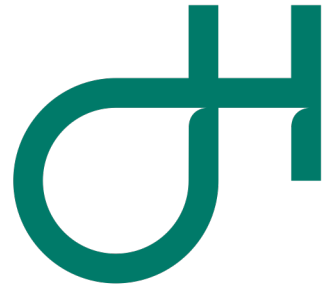
Daratumumab seul pendant 6 mois permettant **une réponse hématologique complète définie** :

Ratio impliqué/non impliqué < 10mg/dl et une kappa libre normalisée avec IF sang et urine negative

Daratumumab en maintenance 1x/mois pour total de **12-24 mois selon** :

gravité initiale, rapidité de réponse hématologique et organique.

La réponse organique (diminution 30% de la prot U et/ou amélioration 25% créatinine sérique) **arrive entre 6-24 mois de médiane**



Citadelle Hopital

Merci pour votre attention !



HÔPITAL DE LA CITADELLE

Journée Médicale

SAMEDI 25.11.23



PORSCHE

Porsche Centre Liège

